

VERSIÓN REVISADA

(19) Organización Mundial de la Propiedad  
Intelectual  
Oficina internacional



PCT



(43) Fecha de publicación internacional  
13 de Octubre de 2005 (13.10.2005)

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2005/094790 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: **A61K 9/127**

(21) Número de la solicitud internacional:  
PCT/ES2005/000171

(22) Fecha de presentación internacional:  
1 de Abril de 2005 (01.04.2005)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:  
P200400826 2 de Abril de 2004 (02.04.2004) ES  
P200402862  
26 de Noviembre de 2004 (26.11.2004) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo  
US): **ITALFARMACO, S.A.** [ES/ES]; C/ San Rafael, 3,  
E-28108 Alcobendas (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):  
**CHANTRES ANTORANZ, José Ramón** [ES/ES];  
C/ Puerto de Canencia, 14-3<sup>º</sup>B, E-28220 Majadahonda  
(ES). **MOSCOSO DEL PRADO, Jaime** [ES/ES]; C/  
San Rafael, 3, E-28108 Alcobendas (ES). **ELORZA  
BARROETA, María Ángeles** [ES/ES]; Universidad  
Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Dpto.de  
Química-Física II, Plaza de Ramón y Cajal, s/n, E-28040  
Madrid (ES). **ELORZA BARROETA, Begoña** [ES/ES];  
Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farma-  
cia, Dpto.de Química-Física II, Plaza de Ramón y Cajal,  
s/n, E-28040 Madrid (ES). **CÓRDOBA DÍAZ, Manuel**  
[ES/ES]; Universidad Complutense de Madrid, Facultad  
de Farmacia, Dpto.de Química-Física II, Plaza de Ramón  
y Cajal, s/n, E-28040 Madrid (ES).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: LIPOSOMAL FORMULATIONS

(54) Título: FORMULACIONES LIPOSOMALES

PHOTOGRAPH OF LIPOSOMES DSPC:DSPG IN HYDROXYETHYLCELLULOSE GEL

Fotografía de liposomas DSPC:DSPG en gel de hidroxietilcelulosa



(57) Abstract: The invention relates to formulations of hydrophilic substances that are encapsulated in liposomes, the method of encapsulating the hydrophilic substances in liposomes, and the use of said formulations in the prevention and/or treatment of human or animal diseases and/or disorders.

[Continúa en la página siguiente]

WO 2005/094790 A1



(74) **Mandatarios:** DE JUSTO V., Jorge etc.; c/o Jacobacci & Partners, M. & J. De Justo, Castellana 128, E-28046 Madrid (ES).

(81) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Estados designados** (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,

RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

— con informe de búsqueda internacional

(88) **Fecha de publicación de la versión revisada del informe de búsqueda internacional:** 23 de Marzo de 2006

(15) **Información sobre la corrección:**  
véase la Gaceta del PCT No. 12/2006 de 23 de Marzo de 2006, Sección II

*Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.*

(57) **Resumen:** La invención se refiere a formulaciones de sustancias hidrofílicas encapsuladas en liposomas, al método de encapsulación de las sustancias hidrofílicas en los liposomas y al uso de dichas formulaciones en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades y/o trastornos del ser humano o animal.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/ ES 2005/000171

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>  IPC 7 : A61K9/127 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>  Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  IPC 7 : A61K  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  CIBEPAT, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, WPI,				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	FRESTA, M. ET AL.: "5-fluorouracil: various kinds of loaded liposomes: encapsulation efficiency, storage stability and fusogenic properties". International Journal of Pharmaceutics, 1993, vol. 99, pages 145-156. pages 145-147, tables 1 and 2.	1-5, 7-11, 16-19, 22-25, 28.		
Y		12, 13, 20, 21, 26.		
Y	HARRINGTON, K.J. ET AL: "Liposomally targeted cytotoxic drugs for the treatment of cancer". Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2002. vol. 54, pages 1573-1600, table 2.	12, 13, 20, 21, 26.		
X	EP 652008 A1 (CANADA MINISTER DEFENCE) 10.05.1995 Page 2, line 54- page 3, line 15, claims	1, 2, 4, 5, 7-11. 16-19, 22-25, 28		
X	RAJENDRAN, D. ET AL.: "Comparative evaluation of targeting efficiency of charged and neutral liposomes of 5-fluorouracil". Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997, vol. 23, pages, 1099-1104. page 1099, table 1.	1, 2, 3, 6-11, 16-19, 22-25.		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;">           * Special categories of cited documents:            "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance            "E" earlier document but published on or after the international filing date            "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)            "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means            "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed         </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;">           "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention            "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone            "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art            "&amp;" document member of the same patent family         </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">22 July 2005 (22.07.05)</div>		Date of mailing of the international search report  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">27 July 2005 (27.07.05)</div>		
Name and mailing address of the ISA/ <div style="text-align: center;">S.P.T.O.</div>		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/000171

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOSHI, S.V. ET AL.: "Treatment of gamma radiation-induced transplanted leukemia in ICRC mice by liposomally encapsulated 5-fluoro uracil". Leukemia Research, 1993, vol. 17, pages 601-607. pages 601-602, table 1.	1, 2, 6-11, 16-19, 22-25, 28.
A	WO 03039512 A1 (FISH, R) 15.05.2003, The whole document	1-28.
A	US 5716638 A (TOUITOU) 10.02.1998, The whole document	1-28

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/ ES 2005/000171

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0652008 A1	10.05.1995	CA 2101241 A1	24.01.1995
-----	-----	-----	-----
WO03039512 A 1	15.05.2003	NONE	-----
-----	-----	-----	-----
US 5716638 A	10.02.1998	WO 9535095 A1	28.12.1995
		CA 2193359 A1	28.12.1995
		AU 2977695 A	15.01.1996
		US 5540934 A	30.07.1996
		ZA 9505193 A	24.03.1997
		EP 0804160 A1	05.11.1997
		IL 114229 A	09.05.1999
		AU 4472299 A	28.10.1999
		DE 69512685 D	11.11.1999
		DE 69512685 T	11.05.2000
-----	-----	-----	-----

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº  
PCT/ ES 2005/000171

## A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP<sup>7</sup> A61K9/127

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

## B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP<sup>7</sup> A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, WPI,

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	FRESTA, M. ET AL.: "5-fluorouracil: various kinds of loaded liposomes: encapsulation efficiency, storage stability and fusogenic properties". International Journal of Pharmaceutics, 1993, vol. 99, páginas 145-156. páginas 145-147, tablas 1 y 2.	1-5, 7-11, 16-19, 22-25, 28.
Y		12, 13, 20, 21, 26.
Y	HARRINGTON, K.J. ET AL.: "Liposomally targeted cytotoxic drugs for the treatment of cancer". Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2002. vol. 54, páginas 1573-1600, tabla 2.	12, 13, 20, 21, 26.
X	EP 652008 A1 (CANADA MINISTER DEFENCE) 10.05.1995 Página 2, línea 54- página 3, línea 15, reivindicaciones.	1, 2, 4, 5, 7-11. 16-19, 22-25, 28
X	RAJENDRAN, D. ET AL.: "Comparative evaluation of targeting efficiency of charged and neutral liposomes of 5-fluorouracil". Drug Development and Industrial Pharmacy, 1997, vol. 23, páginas, 1099-1104. página 1099, tabla 1.	1, 2, 3, 6-11, 16-19, 22-25.

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

22 Julio 2005 (22.07.2005)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

27 JULIO 2005 (27.07.2005)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

Nº de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono + 34 91 3495475

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES 2005/000171

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	JOSHI, S.V. ET AL.: "Treatment of gamma radiation-induced transplanted leukemia in ICRC mice by liposomally encapsulated 5-fluoro uracil". Leukemia Research, 1993, vol. 17, páginas 601-607. páginas 601-602, tabla 1.	1, 2, 6-11, 16-19, 22-25, 28.
A	WO 03039512 A1 (FISH, R) 15.05.2003, todo el documento.	1-28.
A	US 5716638 A (TOUITOU) 10.02.1998, todo el documento.	1-28

# INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Source internacional nº

PCT/ ES 2005/000171

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0652008 A1	10.05.1995	CA 2101241 A1	24.01.1995
WO03039512 A 1	15.05.2003	NINGUNO	-----
US 5716638 A	10.02.1998	WO 9535095 A1	28.12.1995
		CA 2193359 A1	28.12.1995
		AU 2977695 A	15.01.1996
		US 5540934 A	30.07.1996
		ZA 9505193 A	24.03.1997
		EP 0804160 A1	05.11.1997
		IL 114229 A	09.05.1999
		AU 4472299 A	28.10.1999
		DE 69512685 D	11.11.1999
		DE 69512685 T	11.05.2000